

2-SUBSTITUTED 5,10,15,20-TETRA[alpha,alpha,alpha,alpha-o-(PIVALAMIDE)PHENYL]PORPHYRIN AND ITS PREPARATION

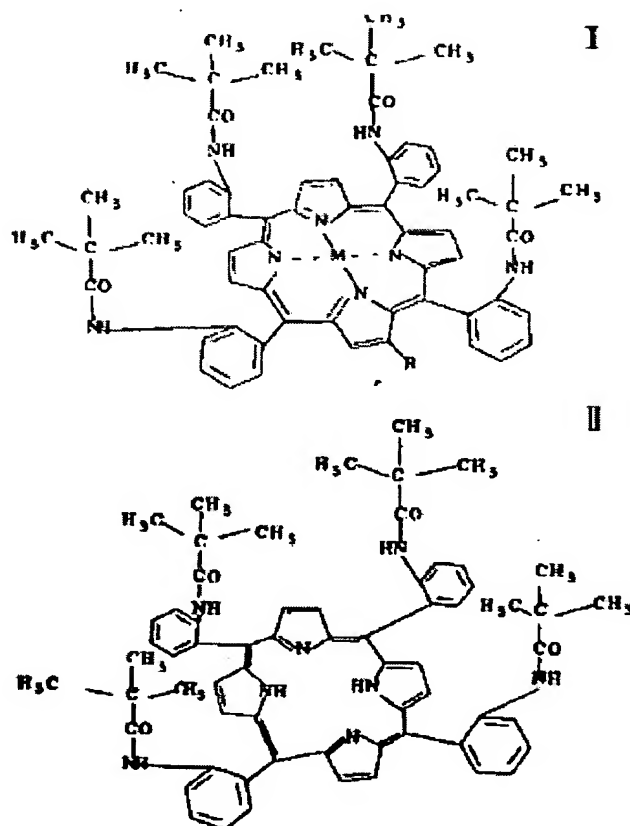
Patent number: JP59164791
 Publication date: 1984-09-17
 Inventor: EJIMA KIYOSHI; others: 03
 Applicant: HIDETOSHI TSUCHIDA
 Classification:
 - international: C07D487/22
 - european:
 Application number: JP19830038610 19830309
 Priority number(s):

Abstract of JP59164791

NEW MATERIAL: A compound of formula I (M is two H atoms or metal ions of the 4th period in the periodic table; R is substituent).

USE: Artificial oxygen carrier, gas adsorbent, oxidation-reduction catalyst, oxygen-oxidation catalyst, oxygen-addition reaction catalyst.

PREPARATION: After insertion of a metallic ion of the 4th period in the periodic table into 5,10,15,20-tetra[alpha,alpha,alpha,alpha-o-(pivalamide)phenyl]porphyrin, a substituent is introduced in the 2-position of the porphyrin ring which has become active.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑩ 日本国特許庁 (JP)
⑫ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開
昭59—164791

⑤ Int. Cl.³
C 07 D 487/22
// A 61 K 31/40
B 01 J 31/22
(C 07 D 487/22
209/00
257/00)

識別記号

A B Z

庁内整理番号
8115—4C

7059—4G

⑬ 公開 昭和59年(1984)9月17日

発明の数 2
審査請求 未請求

(全 15 頁)

⑭ 2 位に置換基を有する 5, 10, 15, 20—テトラ [$\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -o- (ピバラミド) フェニル] ポルフィリン化合物、およびその製造法

① 特 願 昭58—38610

② 出 願 昭58(1983)3月9日

⑦ 発 明 者 江島清

徳島市上吉野町2丁目9番地3号

⑧ 発 明 者 長谷川悦雄

徳島市川内町松岡13番地69

⑨ 発 明 者 松下洋一

徳島市佐古六番町12番7号

⑩ 発 明 者 土田英俊

東京都練馬区関町1丁目141番地

⑪ 出 願 人 土田英俊

東京都練馬区関町1丁目141番地

⑫ 代 理 人 弁理士 鈴江武彦 外2名

明 細 書

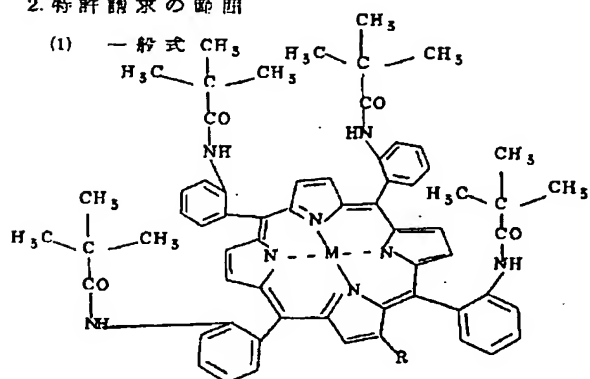
1. 発明の名称

2 位に置換基を有する 5, 10, 15, 20—テトラ [$\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -o- (ピバラミド) フェニル] ポルフィリン化合物、およびその製造法

2. 特許請求の範囲

(1)

一般式



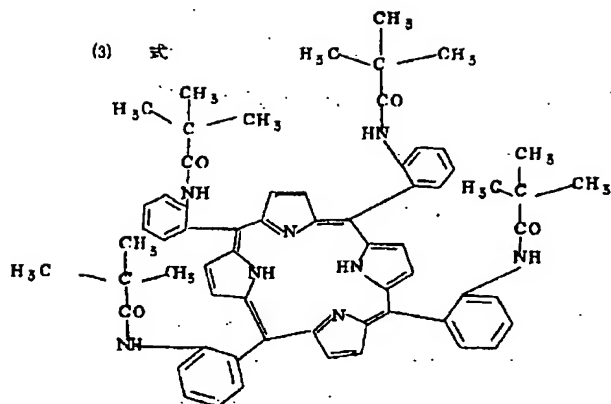
(ここで、M は 2 個の水素原子、または周期律表第 4 周期の中から選ばれた金属のイオン、R は置換基) で示されるポルフィリン化合物。

- 1 -

(2) R がアルデヒドまたはこれから誘導される置換基 R_1X [ここで、 R_1 は炭素数 3 以下のアルキルまたはアルケニル、X はアルデヒド、カルボン酸、カルボン酸ハロゲン化物、カルボン酸の炭素数 1 ~ 7 の低級炭化水素エステル、水酸基、ハロゲン原子、炭素数 10 以下のアリールまたはアルキルスルホナート、アジド、一級アミン、オキシカルボニルクロリド、または

$Y-R_2-N$ (ここで、Y は $OC(=O)NH$ 、 $CONH$ 、または $NHCO$ 、 R_2 は炭素数 1 ~ 5 の飽和炭化水素、 $R_3 \sim R_5$ は各々独立に水素原子、またはメチル基)] で示される特許請求範囲第 1 項記載のポルフィリン化合物。

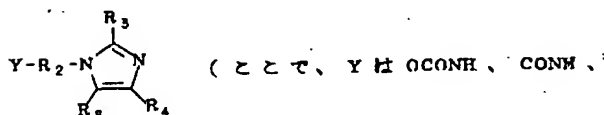
- 2 -



で示される 5, 1 0, 1 5, 2 0 - テトラ [$\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -
o - (ピラミッド) フェニル] ポルフィリンに周
期律表第 4 周期の中から選ばれた金属のイオンを
挿入した後、反応活性となったポルフィリン環 2
位に置換基を導入するか、もしくはこれから新た
な置換基を誘導することを特徴とする

一般式

- 3 -



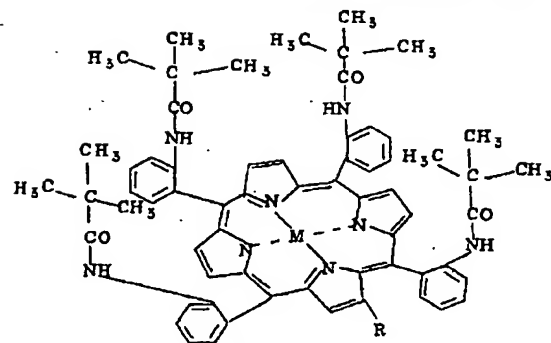
または NHCO、 R_2 は炭素数 1 ~ 5 の飽和炭化水素、
 $R_3 \sim R_5$ は各々独立に水素原子、またはメチル
基) で示される特許請求範囲第 3 項記載の製
造法。

3. 発明の詳細な説明

この発明は新規なポルフィリン化合物および
その製造方法に関する。

5, 1 0, 1 5, 2 0 - テトラ [$\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ - o -
(ピラミッド) フェニル] ポルフィリン (以下、
ピケットフェンスポルフィリンと呼ぶ) の鉄錯
体は鉄が II 価のとき活性であり、大過剰モル量
の軸塩基、例えば 1 - アルキル - 2 - メチルイ
ミダゾール、1 - アルキルイミダゾールなどが
共存すると、ベンゼン、トルエン、N,N - ジメ
チルホルムアミドなどの有機溶媒中、室温にお
いて酸素分子を可逆的に結合できる (J.P.
Collman 他、J. Am. Chem. Soc., 97, 1427

- 5 -



(ここで、M は 2 個の水素原子、または周期律
表第 4 周期の中から選ばれた金属のイオン、R
は置換基) で示されるポルフィリン化合物の製
造法。

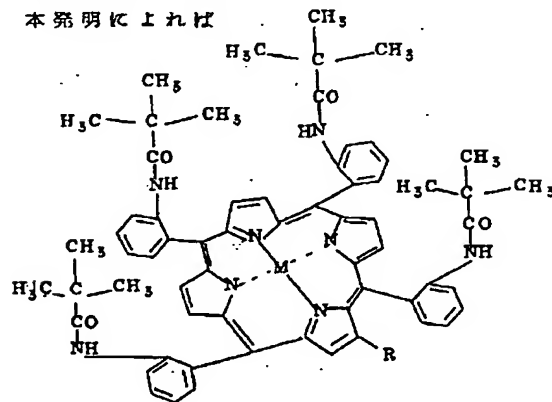
(4) R がアルデヒドまたはこれから誘導され
る置換基 R_1X (ここで、 R_1 は炭素数 3 以下のア
ルキルまたはアルケニル、X はアルデヒド、カ
ルボン酸、カルボン酸ハロゲン化物、カルボン
酸の炭素数 1 ~ 7 の低級炭化水素エステル、水
酸基、ハロゲン原子、炭素数 10 以下のアリ
ールまたはアルキルスルホナート、アジド、一般
アミン、オキシカルボニルクロリド、または

- 4 -

(1975) .)、天然のリン脂質からなるリ
ポソームに包埋させれば準生理的条件下でも同
様の機能を発揮する (E. Hasegawa 他、Biochem.
Biophys. Res. Commun., 105, 1416
(1982) .) ことが報告されている。

本発明は上記ピケットフェンスポルフィリン
の性質に加えて、さらに幾つかの有用な性質を
備える新規ポルフィリン化合物およびその製造
方法を提供することを目的とする。

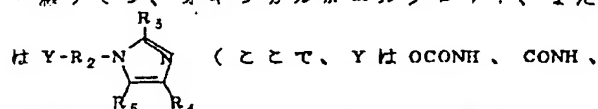
本発明によれば



- 6 -

(ここで、Mは2個の水素原子、または周期律表第4周期の中から選ばれた金属のイオン、Rは置換基)で示されるポルフィリン化合物(以下、M-PFP(R)の形で略記する)が提供される。

一般に、Rはアルデヒドまたはこれから誘導される置換基 R_1X [ここで、 R_1 は炭素数3以下のアルキルまたはアルケニル、Xはアルデヒド、カルボン酸、カルボン酸ハロゲン化物、カルボン酸の炭素数1~7の低級炭化水素エステル、水酸基、ハロゲン原子、炭素数10以下のアールもしくはアルキルスルホナート、アジド、一級アミン、オキシカルボニルクロリド、また



または $NHCO$ 、 R_2 は炭素数1~5の飽和炭化水素、 $R_3 \sim R_5$ は各々独立に水素原子、またはメチル基)]である。

この発明のM-PFP(R)はピケットフェンスポルフィリンの性質を備えているばかりでなく、容

-7-

させ、極性の低い動植物油脂、合成油脂に高濃度に溶解できる。またリン脂質リポソームの疎水領域への包埋が一層有利となり易い。これらの結果は、油滴分散またはリポソーム分散の形でポルフィリンを水中に溶解させるに好都合であり、ポルフィリンが例えば周期律表第4周期に属する金属イオンとの錯体である場合、酸化還元反応、酸素酸化反応または酸素添加反応の触媒としての付加価値が大きい。特に、鉄II価イオンとの錯体である場合には有効なガス吸着剤となり得る。

(3) 水溶性高分子、例えばデキストラン、ヒドロキシエチルスターチなど、もしくはその他の水溶性物質に直接、または脂溶性物質を介して共有結合せしめることにより、水溶性の、もしくは適当な親疎水性バランスのとれたポルフィリン化合物を調製することができる。特に前者においては例えば上記に示す金属錯体の形で、均一水溶液中での酸化還元反応、酸素酸化反応、酸素添加反応などの触媒として有効利用できる。

-9-

易に他物質と結合できる官能性置換基を2位に有していることから、さらに幾つかの有用な性質をも兼ね備えることができる。

例えば

(1) 錯II価錯体の形である場合、軸塩基を共有結合せしめるか、もしくは2位の置換基自体が軸塩基としてポルフィリン中心鉄に配位し得るとき、大過剰量の軸塩基を外部添加することなく、それ自体で酸素結合機能を発揮できることになる。一般に軸塩基として広く用いられているイミダゾール誘導体は、薬理作用を持つものがあり、生体内毒性の高い場合が多い。軸塩基が共有結合したポルフィリン化合物においては、軸塩基としてのイミダゾール誘導体の大過剰量添加が不必要であり、生体投与を考慮した場合、軸塩基毒性が低減された有用な材料となり得る。

(2) 脂溶性の高い物質への共有結合、例えば脂肪酸へのエステルまたはアミド結合により、ピケットフェンスポルフィリンの脂溶性を増大

-8-

後者においては、例えば水溶液中においてリン脂質リポソーム深層部にポルフィリン部位が包埋され、親水部位が水中に漂う溶存状態が可能となることから、リン脂質リポソーム包埋状態で該ポルフィリン化合物を血中内投与した場合、リポソーム崩壊後のポルフィリン間の凝集沈着を防止できる。

従って、本発明のポルフィリン化合物はそれ自体、人工酸素運搬体、その他のガス吸着剤、酸化還元触媒、酸素酸化反応触媒、酸素添加反応触媒としての特徴を持つ他、これらの有用な中間体ともなる。

本発明のポルフィリン化合物は、前述のJ.P. Collmanらの文献に従って得られたピケットフェンスポルフィリン(2H-PFP(H))に例えばクロロホルム溶媒中で、周期律表第4周期の中から選ばれる金属のイオン、好ましくは二価の銅、亜鉛、もしくはニッケルイオンを酢酸塩の形でメタノールに飽和させて当モル以上加えた後、銅または亜鉛の場合約10分、ニッケルの場合

-10-

20時間以上撹拌し、クロロホルム-メタノールから再結晶精製する方法でほぼ定量的に得られるピケットフェンスポルフィリンの金属錯体(M-PFP(R))を用いることにより、以下の方法でM-PFP(R)が順次合成される。

(M=M, R=アルデヒドの製造方法)

N,N-ジメチルホルムアルデヒド(DMF)、またはN-メチルホルムアミドに氷冷下等モル量の塩化ホスホリル、塩化チオニル、またはホスゲンを加えて調製できるVilsmeier錯体を、ジクロルメタン、クロロホルム、ベンゼン、ジクロルエタン、あるいはDMFなどの有機溶媒中、Cu(II)-PFP(H)またはNi(II)-PFP(H)に大過剰モル量滴下した後、室温～50℃の範囲で5～20時間反応する。生成したインモニウム塩を酢酸ナトリウム水溶液、またはアンモニア水溶液中、室温～50℃の範囲の温度で1～2時間加水分解反応する方法で2-ホルミルピケットフェンスポルフィリンの銅二価イオン、またはニッケル二価イオンとの錯体(Cu(II)-PFP(CHO)、または

-11-

Ni(II)-PFP(CHO))が製造される。これらの錯体から金属イオンを脱脱せしめる方法としては、例えば、濃硫酸中、室温で30分～2時間反応した後、氷冷下、計算量以上の炭酸ナトリウムまたはアンモニアを含む水溶液とジクロルメタンの混合溶液に注下し、常法処理後ベンゼン/エーテル(容量比(v/v)1/1)溶媒を用いたシリカゲルカラムで精製する。次いでクロロホルム-メタノール、アセトン-メタノール、またはアセトン-石油エーテルで再結晶する手順が選ばれる。このようにして調製された2-ホルミルピケットフェンスポルフィリン(2H-PFP(CHO))の周期律表第4周期の中から選ばれた金属のイオンとの錯体は、2H-PFP(CHO)と当モル量以上の上記金属の酢酸塩またはハロゲン化物をクロロホルム、テトラヒドロフラン(以下、THFと略記)、またはDMFなどの有機溶媒中において50～80℃で反応することにより得られる。副生する酸の存在が不都合である場合は当モル以上の塩基、例えば、ピリジンの共存下で反応する。酸素の存在が不都合である場合は、窒素、アルゴン、またはヘリウム気流中で反応する方法が選ばれる。

-12-

(M=M, R=R₁Xの製造方法)

1) R₁=CH₂, X=水酸基

M-PFP(CHO)をクロロホルムとメタノールの混合溶媒、イソプロパノール、エタノール、またはジグリム、好ましくはクロロホルムとメタノールの容量比が5:1である溶媒にとかし、これに1～10倍モル当量のNaBH₄を添加する。次に室温で5～30分間反応せしめた後、反応液を順次、水洗、乾燥、減圧乾固し、残渣をクロロホルム-メタノールまたはアセトン-石油エーテルから再結晶する方法で所望の2-ヒドロキシメチルピケットフェンスポルフィリン、及びその周期律表第4周期の中から選ばれた金属のイオンとの錯体(M-PFP(CH₂OH))が製造される。

2) R₁=CH₂, X=炭素数10以下のアリール、及びアルキルスルホナート

M-PFP(CH₂OH)を低沸点のハロゲン化炭化水素、好ましくはジクロルメタン、クロロホルムに溶解して、5～50倍モル量の上記のアリール、

-13-

またはアルキルスルホニルクロリドと10～100倍モル量のピリジンを滴下し、50℃以下で30分～20時間反応する。次に1～1/5容量のメタノールを添加した後しばらく撹拌し、水洗・乾燥・減圧乾燥後クロロホルム/メタノール(5/1～10/1(v/v))の混合溶媒を用いてシリカゲルクロマトグラフ法で精製することにより、所望の2-アリール(またはアルキル)スルホニルオキシメチルピケットフェンスポルフィリン、及び周期律表第4周期の中から選ばれた金属のイオンとの錯体(M-PFP(CH₂OSO₂R₂))(ここで、R₂は炭素数10以下のアリールまたはアルキル基)が製造される。

3) R₁=CH₂, X=ハロゲン

M-PFP(CH₂OH)を、例えばジクロルメタンに溶解し、1～3倍モル量のハロゲン化チオニルと、ピリジンまたはトリエチルアミンを滴下する。室温、暗所で1日以上反応した後、水洗・乾燥後クロロホルム/メタノール(20/1(v/v))混合溶媒を用いたシリカゲルクロマトで精製する

-14-

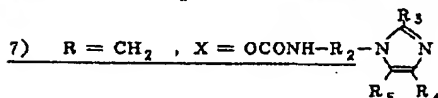
方法、もしくは $M\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{R}_6)$ 、好ましくは $M\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{OSO}_2(\text{H}_3))$ と当モル～3倍モルのハロゲンのリチウムまたはナトリウム塩をアセトン、または DMF に溶解し、40～60℃で12～24時間反応した後、同上操作で精製して所望の $M\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{X}')$ (ここで $\text{X}'=\text{ハロゲン原子}$) が製造される。

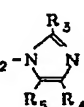
4) $\text{R}_1 = \text{CH}_2$, $\text{X} = \text{アジド}$

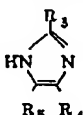
2-アジドメチルピケットフェンスボルフィリン、及びその周期律表第4周期の中から選ばれた金属のイオンとの錯体 ($M\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{N}_3)$) を製造する方法としては、 $M\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{R}_6)$ 、好ましくは $M\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3)$ と当モル量以上のアジ化ナトリウムを2-メチル-2-プロパノール、2-メチル-2-プロパノール/アセトン (3/1 (v/v) 以上)、または DMF に溶解し、室温～100℃の間で30分以上反応した後、クロロホルム-メタノール、アセトン-メタノールまたはアセトン-石油エーテルから再結晶するか、もしくはベンゼン/エーテル (2/1～1/2

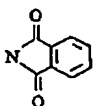
-15-

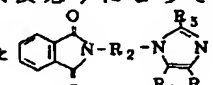
した後、当モル以上のホスゲンを含む四塩化炭素溶液を添加して0℃で1時間、次に室温で1時間反応した後減圧乾固する方法で定量的に所望の $M\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{OCOC}\ell)$ が製造される。



所望の化合物 $M\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{OCONH-R}_2$ ) は、

例えば  (ここで、 $\text{R}_3 \sim \text{R}_5$ は既述の通り)

で示されるイミダゾールと、 $\text{X}'\text{-R}_2\text{-N}$ 

(ここで、 R_2 は既述の通り、 X' はハロゲン原子) で示されるハロゲン化物を、それ自体公知のイミダゾール1位置換基導入反応 (脱ハロゲン化水素反応) によって結合せしめ、その結果得られた  をヒドラジンで加水分解し

-17-

(v/v)) 溶媒を用いたシリカゲルカラムで精製した後上記溶媒から再結晶する方法が選ばれる。
~~エーテルから再結晶する行程が選ばれる。~~

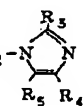
5) $\text{R}_1 = \text{CH}_2$, $\text{X} = \text{一級アミン}$

$M\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{N}_3)$ をグリムまたはジオキサンに溶解し、窒素気流下数倍モル量のトリフェニルホスフィンを添加して、室温で1～2時間反応する。次に大過剰モル量の濃アンモニア水を加えて暗所、室温で12～48時間反応した後減圧乾固する。残渣をクロロホルム/メタノール (25/1～20/1 (v/v) またはベンゼン/エーテル/アセトン (10/10/1 (v/v/v)) の混合溶媒を用いたシリカゲルカラムクロマトで精製する方法により、所望の2-アミノメチルピケットフェンスボルフィリン及び前述の金属錯体 ($M\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{NH}_2)$) が製造される。

6) $\text{R} = \text{CH}_2$, $\text{X} = \text{-OCOC}\ell$

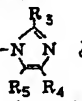
$M\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{OH})$ を、低沸点のハロゲン化炭化水素、エーテル、ベンゼン、または THF、好ましくはジクロロメタンまたはクロロホルムに溶解

-16-

て調製されるイミダゾール  を

$M\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{OH})$ または $M\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{OCOC}\ell)$ と次に示す方法で縮合させることにより製造される。

すなわち、 $M\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{OCOC}\ell)$ をジクロロメタンに溶解して、5～20倍モル量の

 と、ピリジンまたはトリエチルアミ

ンを加えて室温で12～24時間、または3～7時間沸点還流して反応せしめた後、水洗・乾燥・減圧乾固し、続いてクロロホルム/メタノール (10/1～20/1 (v/v)) 混合溶媒を用いたシリカゲルカラムクロマトで精製、単離する方法、 $M\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{OH})$ をジクロロメタンに溶解し、1～2倍モル量のp-ニトロフェノキシカルボニルクロリド、またはフェノキシカルボニルクロリドと2～3倍モルのトリエチルアミンを添加して0℃以上、室温以下で数時間反応する。続いて

-18-

$$\text{H}_2\text{N}-\text{R}_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}_5 \quad \text{R}_4 \end{array}$$
 を $\text{M-PFP}(\text{CH}_2\text{OH})$ に対して 5 ~ 20 倍モル量加えて後、同上条件で反応及び精製する方法、またはこれらの方法で得られることとなる $2\text{H-PFP}(\text{CH}_2\text{OCONH}-\text{R}_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}_5 \quad \text{R}_4 \end{array})$ に対して、2-ホルミルピグットフェンスボルフィリンの金属錯体を調製したと全く同じ方法を適用して、周期律表第4周期の中から選ばれた金属のイオンを導入することによって製造される。

8) $\text{R} = \text{CH}_2$, $\text{X} = \text{NHCO}-\text{R}_2$ $\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}_5 \quad \text{R}_4 \end{array}$

所望の化合物 $\text{M-PFP}(\text{CH}_2\text{NHCO}-\text{R}_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}_5 \quad \text{R}_4 \end{array})$ は、例えば $\text{HN} \begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}_5 \quad \text{R}_4 \end{array}$ (ここで、 $\text{R}_3 \sim \text{R}_5$ は記述の通り) で示されるイミダゾールと、 $\text{HOOC}-\text{R}_2\text{X}'$ (ここで、 R_2 は記述の通り、 X' はハロゲン原子) で示されるカルボン酸のメチルまたはエチルエステルを、

-19-

$\text{M-PFP}(\text{CHO})$ をベンゼン、トルエン、キシレン、THF またはジクロロエタン好ましくはトルエンまたはベンゼンに溶解し、10 ~ 20 倍モル量の Wittig 試薬 ($\text{C} \begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}_5 \quad \text{R}_4 \end{array} \text{P} = \text{CH}-\text{CO}_2\text{R}_7$ (ここで、 R_7 は炭素数 1 ~ 7 の低級炭化水素) を添加した後、10 ~ 20 時間沸点還流する。次に反応液を順次希クエン酸水、水で洗浄した後、乾燥、減圧乾固し、残液をベンゼン/エーテル (1/1 (v/v)) またはベンゼン/エーテル/アセトン (1/1/1 (v/v/v)) を溶媒に用いたシリカゲルカラムクロマトで精製することにより、カラム先端成分としてシス型が、後端成分としてトランス型が流出し、両者が 1/4 ~ 1/7 の比で得られる。

得られたシス及びトランス型の $\text{M-PFP}(\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{R}_7)$ を各々、アセトン、メタノールまたはこれらの任意の比からなる溶媒に溶かし、当モル以上の水酸化ナトリウムを含むアルカリ水溶液を添加後 6 ~ 24 時間反応する。酢酸で中和後減圧乾固し、例えばクロロホルム/メタノール (10/1 ~ 20/1 (v/v)) を溶媒に選んだシリカゲル

-21-

7) で記述したと全く同様のそれ自体公知の方法でイミダゾール 1 位置換基導入反応によって結合せしめた後、エステルを加水分解して調製されるイミダゾール $\text{HOOC}-\text{R}_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}_5 \quad \text{R}_4 \end{array}$ と $\text{M-PFP}(\text{CH}_2\text{NH}_2)$ を公知のペプチド縮合手法である、酸ハロゲン化物法、混合酸無水物法、ジエチルリン酸シアニド法、活性エステル法、ジシクロヘキシルカルボジイミド法を用いて製造できる。例えばジクロルメタン溶媒中、0 ~ 5 °C で

$\text{HOOC}-\text{R}_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}_5 \quad \text{R}_4 \end{array}$ と等モル量のクロル炭酸エチル、及びトリエチルアミンを混合した後、前述のイミダゾールと当モル量の $\text{M-PFP}(\text{CH}_2\text{NH}_2)$ をジクロルメタン溶液として徐々に添加。同温度で 30 分以上反応した後、7) で示されたと全く同じ方法で単離精製される。

9) $\text{R} = \text{CH}=\text{CH}$ (シス、及びトランス型), $\text{X} =$ カルボン酸、カルボン酸ハロゲン化物、カルボン酸の炭素数 1 ~ 7 の低級炭化水素エステル

-20-

カラムクロマトにより精製する方法でエステルが加水分解された形の所望の化合物、 $\text{M-PFP}(\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH})$ が得られる。

これらの酸ハロゲン化物を得る方法としては、 $\text{M-PFP}(\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH})$ を低沸点のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、エーテル、THF などの有機溶媒にとかし、1 ~ 3 倍モル量のハロゲン化チオニル、またはハロゲン化オキサリルを添加して 0 ~ 50 °C で 1 ~ 24 時間反応した後減圧乾固するだけで良く、所望の化合物 $\text{M-PFP}(\text{CH}=\text{CH}-\text{COX}')$ (ここで、 X' はハロゲン原子) が定量的に製造される。

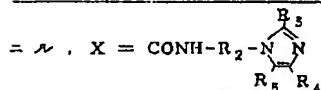
10) $\text{R} = (\text{CH}_2)_2$, $\text{X} =$ カルボン酸、カルボン酸ハロゲン化物、カルボン酸の炭素数 1 ~ 7 の低級炭化水素エステル

9) で製造された $\text{M-PFP}(\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{R}_7)$ を、例えばテトラヒドロフランに溶解し、0.1 ~ 2 倍重量の 10 % - 活性炭担持パラジウム、触媒を添加する。水素気流下、常圧常圧で数時間以上反応した後ベンゼン/エーテル (1/1 (v/v)) 混合溶

-22-

媒を用いたシリカゲルクロマトで精製する方法で所望のエステル型の化合物 $M\text{-PFP}((\text{CH})_2\text{CO}_2\text{R}_7)$ が製造される。これらは9)で述べたと全く同様にして遊離のカルボン酸及びその酸ハロゲン化物の形である所望の化合物へ誘導される。

11) $R = \text{炭素数3以下のアルキルまたはアルケ}$



9)、及び10)で製造された化合物と7)で調製されたイミダゾール $\text{H}_2\text{N-R}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}_5 \quad \text{R}_4 \end{array}$ を、例えば8)で述べた公知のペプチド縮合で結合せしめる方法、好ましくは9)及び10)で調製された化合物のうちのカルボン酸ハロゲン化物と前述のイミダゾール、各々の当モル量を、これらに対して当モル以上のトリエチルアミンを含むジクロルメタン中で混合して後、0℃～室温の温度範囲で1時間以上反応する。続いて7)及び8)で用いたと全く同じ操作手順で精製して所望の化合物が単離される。

-23-

グルコース-6-ホスフェートデヒドロゲナーゼ、フェレドキシン、フェレドキシン-NADP-リダクターゼ、及びカタラーゼを添加する方法によっても鉄II価錯体 Fe(II)-PFP(R) への変換が可能である。

本発明のポルフィリン化合物は、前述の通りピケットフェンスポルフィリンとしての性質を備えているばかりでなく、2位に官能性置換基を持っていることから、親水性、疎水性または親疎水性のポルフィリン化合物への変換が自在である。置換基がポルフィリン中心金属に配位性である場合、外部から過剰の軸塩基を添加することなくそれ自体活性化合物となり得る。これらの理由から本発明の化合物は、均一または不均一水系、もしくは非水系での酸化還元反応触媒、酸素酸化触媒または酸素添加反応触媒及びガス吸着剤としての応用が可能となるばかりでなく、軸塩基として広く用いるが生体内毒性の高い遊離イミダゾールの存在を解消できるところから、鉄錯体の形である場合、人工酸素運搬

-25-

1)～10)で調製された $M\text{-PFP(R)}$ は以下の方法で M を相互に変換できる。例えば1)～10)で調製された $M\text{-PFP(R)}$ に対して $M\text{-PFP(CHO)}$ の脱イオン化処理法と全く同じ操作で金属イオンを遊離させることができ、 2H-PFP(CHO) への金属イオン導入反応操作と全く同様にして、別の錯体 $M\text{-PFP(R)}$ を調製できる。

なお、上記ポルフィリン化合物のうち、鉄III価錯体の形を有する場合は、例えばベンゼン、トルエン、ジクロルメタン、THFあるいはDMFなどの有機溶媒中、水素ガス気流下、少量の不均一還元触媒、例えば活性炭担持パラジウムまたはパラジウム黒を添加することによって鉄II価錯体の形に変換できる。E. Hasagawa 他、*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 104, 793 (1982) に記載された方法に従って、 Fe(III)-PFP(R) を例えば200倍モルの卵黄ホスファチジルコリンに包埋させて後、0.05M-リン酸緩衝溶液(pH 7.4)中、過剰モル量のNADD(ナトリウム塩)、グルコース-6-ホスフェート、

-24-

体またはその中間材料としての特徴を持つ。

以下、この発明を実施例により詳細に説明する。

実施例1.

(1) J.P. Collman 他、*J. Am. Chem. Soc.*, 97, 1427 (1975) に記載された方法に従って調製されたピケットフェンスポルフィリン 20.2g (20 mmol) をクロロホルム 1.5L に溶解し、沸点還流下、 $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 6.0g (30 mmol) を溶解したメタノール飽和溶液を加えた。30分間還流継続後減圧濃縮し、メタノールを加えて結晶化させた。クロロホルム-メタノールから再結晶すると、ピケットフェンスポルフィリンの銅二価錯体 (Cu(II)-PFP(H)) が得られた。

収量 20.1g (収率93.8%) 融点 (mp) > 300℃
TLC $R_f = 0.49$ (シリカゲルプレート, ベンゼン/エーテル (1/1 (v/v)))

IR スペクトル (KBr) $1690 (\nu_{\text{C=O}}, \text{アミド}) \text{ cm}^{-1}$ 他
可視スペクトル (CHCl_3) $\lambda_{\text{max}} 411, 534, 568$

-26-

(肩吸収) nm

FDMS スペクトル m/e 1071 (M^+)元素分析 ($C_{24}H_{24}N_8O_4Cu$ として)

分析値 (計算値) H; 5.87 (6.01), C; 71.40 (71.65), N; 10.29 (10.44) %

(ii) $Cu(II)$ -PFP(H) 19.0 g (17.7 mmol) をジクロロメタン 1.5 L に溶解する。別に DMF 68.5 ml (0.885 mol) と $POCl_3$ 82.5 ml (0.885 mol) を氷冷下室温以下で混合することにより調製した Vilsmeier 錯体を先の溶液に 30 分かけて室温で滴下した。8 時間沸点還流した後室温に戻した。得られた暗緑色のインモニウ塩溶液を氷水 1.5 L に注入後、室温で濃アンモニア水 500 ml を加えて 1 時間反応させた。ベンゼン/エーテル (2/1 (v/v)) 溶媒を用いたシリカゲルカラム (7 cm ϕ \times 35 cm) で精製後アセトン-メタノールから再結晶すると、2-ホルミルピckettフェンスボルフィリンの銅二価錯体 ($Cu(II)$ -PFP(CHO)) が得られた。

収量 12.8 g (収率 65.7%), mp 260~262 °C

-27-


収量 3.54 g (収率 60.9%), mp 258~260 °C

TLC R_f = 0.44 (シリカゲルプレート, ベンゼン/エーテル/アセトン (8/8/1 (v/v/v)))IR スペクトル (KBr) 1690 ($\nu_{C=O}$, アミド),1675 ($\nu_{C=O}$, アルデヒド) cm^{-1} 他可視スペクトル ($CHCl_3$) λ_{max} 429, 521, 559, 599, 655 nmFDMS スペクトル m/e 1038 (M^+)元素分析 ($C_{24}H_{24}N_8O_5$ として)

実測値 (計算値) H; 6.16 (6.40), C; 74.83 (75.12), N; 10.65 (10.78) %

PMR スペクトル ($CDCl_3$) δ (ppm) -2.41 (一重線,

2H, ピロールN-H), 0.068, 0.120, 0.125

(各々一重線, 36H, $-CH_3$), 7.09~8.87 (多重線, 26H, フェニル環, ボルフィリン環水素, $-CONH-$), 9.41 (一重線, H, ) ,9.47 (一重線, H, $-CHO$) .CMR スペクトル ($CDCl_3$) δ (ppm) 26.45 ($-CH_3$)38.95, 38.84 ($-C(CH_3)_3$), 115.07~149.94

(フェニル環, ボルフィリン環炭素), 175.39,

-29-

TLC R_f = 0.26 (シリカゲルプレート, ベンゼン/エーテル (1/1 (v/v)))IR スペクトル (KBr) 1690 ($\nu_{C=O}$, アミド), 1675 ($\nu_{C=O}$, アルデヒド) cm^{-1} 他可視スペクトル ($CHCl_3$) λ_{max} 423, 545, 586 nmFDMS スペクトル m/e 1099 (M^+)元素分析 ($C_{24}H_{24}N_8O_5Cu$ として)

実測値 (計算値) H; 5.88 (5.86), C; 70.66 (70.92), N; 9.96 (10.18) %

実施例 2.

$Cu(II)$ -PFP(CHO) 6.0 g (5.6 mmol) を濃硫酸 120 ml 中に均一溶解して 2 時間、室温で反応させた。氷冷下、7.5 N-アンモニア水/ジクロロメタン (1/1 (v/v)) 1.2 L 中に注入した。クロロホルム層を水洗、乾燥の後減圧乾固し、残渣をベンゼン/エーテル (1/1 (v/v)) 溶媒を用いたシリカゲルカラム (5.5 cm ϕ \times 35 cm) で精製した。アセトン-メタノールから再結晶して、2-ホルミルピckettフェンスボルフィリン (2H-PFP(CHO)) を得た。

-28-

175.51, 175.60 ($-CONH-$), 188.69 ($-CHO$) .

実施例 3.


2H-PFP(CHO) 100 mg (0.096 mmol) をクロロホルム 20 ml に溶解し、沸点還流下 $Zn(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$ /メタノール (飽和溶液) 1 ml を加えた。1.5 時間沸点還流した後クロロホルム-石油エーテルから再結晶して、2-ホルミルピckettフェンスボルフィリンの亜鉛二価錯体 $Zn(II)$ -PFP(CHO) を得た。

収量 104 mg (収率 98.0%), mp > 300 °C

TLC R_f = 0.35 (シリカゲルプレート, ベンゼン/エーテル (1/1 (v/v)))IR スペクトル (KBr) 1690 ($\nu_{C=O}$, アミド),1675 ($\nu_{C=O}$, アルデヒド) cm^{-1} 他可視スペクトル ($CHCl_3$) λ_{max} 434, 525 (肩吸収), 562, 605 nmFDMS スペクトル m/e 1101 (M^+)元素分析 ($C_{24}H_{24}N_8O_5Zn$ として)

実測値 (計算値) H; 5.98 (5.85), C; 70.74 (70.80), N; 9.89 (10.16) %

-30-

PMR スペクトル (CDC L_3) δ (ppm) - 0.208, -0.178, -0.142 (各々一重線, 36H, $-\text{CH}_3$), 6.90 ~ 8.36 (多重線, 20H, $-\text{CONH}-$ フェニル環水素), 8.71, 8.72, 8.73 (各々一重線, 6H, ピロール環水素), 9.36 (一重線, H, ) , 9.37 (一重線, H, $-\text{CHO}$).

実施例 4.

Cu(II)-PFP(CHO) 1.1 g (1.0 mmol) を CHCl_3 / $\text{MeOH}(1/5(\text{v/v}))$ 3.0 ml に溶解し、 NaBH_4 378.3 mg (10 mmol) を加えた。室温で5分間反応した後、クロロホルム 50 ml を加えて同量の水で洗浄した。無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後減圧乾固し、残渣をクロロホルム-メタノールから再結晶することにより 2-ヒドロキシメチルピケットフェンスポルフィリンの銅二価錯体 (Cu(II)-PFP(CH_2OH)) を得た。

収量 1.02 g (収率 92.6%), mp 290 ~ 292°C
TLC $R_f = 0.19$ (シリカゲルプレート, ベンゼン/エーテル (1/1(v/v)))
IR スペクトル (KBr) 1690 ($\nu_{\text{C=O}}$, アミド),


-31-

可視スペクトル (CHCl_3) λ_{max} 417, 511, 542 (肩吸収), 585, 640 nm

FDMS スペクトル m/e 1040 (M^+)

元素分析 ($\text{C}_{65}\text{H}_{66}\text{N}_8\text{O}_5$ として)

実測値 (計算値) H; 6.80 (6.58), C; 74.78 (74.97), 10.65 (10.76)%

PMR スペクトル (CDC L_3) δ (ppm) - 2.62 (一重線, 2H, ピロール N-H), 0.036, 0.051, 0.058, 0.083 (各々一重線, 36H, $-\text{CH}_3$), 2.79 (三重線, H, $-\text{OH}$), 4.95 (二重線, 2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 7.15 ~ 8.83 (多重線, 26H, フェニル環, ポルフィリン環水素, $-\text{CONH}-$), 8.99 (一重線, H, ) .

CMR スペクトル (CDC L_3) δ (ppm) 26.42 ($-\text{CH}_3$), 38.87 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 60.15 ($-\text{CH}_2\text{OH}$), 114.02 ~ 148.20 (フェニル環, ポルフィリン環炭素), 175.51, 175.77, 175.90 ($-\text{CONH}-$).

実施例 6.

2H-PFP(CH_2OH) 1.04 g (1.0 mmol) をジクロルエタン 100 ml に溶解し、P-トルエンスルホニ

-33-

1040 ($\nu_{\text{C-OH}}$) cm^{-1} 他, 1675 ($\nu_{\text{C=O}}$, アルデヒド) cm^{-1} 消失,

可視スペクトル (CHCl_3) λ_{max} 413, 535, 572 nm

FDMS スペクトル m/e 1101 (M^+)

元素分析 ($\text{C}_{65}\text{H}_{66}\text{N}_8\text{O}_5\text{Cu}$ として)

実測値 (計算値) H; 5.99 (6.03), C; 70.53 (70.79), N; 9.91 (10.16)%

実施例 5

2H-PFP(CHO) 2.29 g (2.20 mmol) をクロロホルム/メタノール (5/1(v/v)) に溶解し、 NaBH_4 330 mg (8.72 mmol) を加えた後室温で10分間反応させた。実施例 4. と全く同様に精製することにより、2-ヒドロキシメチルピケットフェンスポルフィリン (2H-PFP(CH_2OH)) を得た。

収量 2.22 g (収率 96.8%) mp > 300°C

TLC $R_f = 0.51$ (クロロホルム/メタノール (10/1(v/v)))

IR スペクトル (KBr) 1690 ($\nu_{\text{C=O}}$, アミド),

1060 ($\nu_{\text{C-OH}}$) cm^{-1} 他, 1675 ($\nu_{\text{C=O}}$, アルデヒド) cm^{-1} 消失

-32-

ルクロリド 3.8 g (20 mmol) 及びピリジン 8 ml (100 mmol) を加えた。50°C で5分間反応した後、20 ml のメタノールを加えて10分間攪拌した。次に水洗・乾燥・減圧濃縮操作後、クロロホルム/メタノール (8/1(v/v)) 溶媒を用いたシリカゲルカラム (4 cm ϕ \times 24 cm) で精製することにより、P-トルエンスルホニルオキシメチルピケットフェンスポルフィリン (2H-PFP($\text{CH}_2\text{OSO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$))) を得た。

収量 0.94 g (収率 78.6%)

TLC $R_f = 0.09$ (シリカゲルプレート, クロロホルム/メタノール (9/1(v/v)))


IR スペクトル (KBr) 1690 ($\nu_{\text{C=O}}$, アミド), 1345, 1160 (ν_{SO_2}) cm^{-1} 他, 1060 ($\nu_{\text{C-OH}}$) cm^{-1} 消失


可視スペクトル (CHCl_3) λ_{max} 419, 513, 544 (肩吸収), 588, 645 nm

元素分析 ($\text{C}_{72}\text{H}_{74}\text{N}_8\text{O}_7\text{S}$ として)

実測値 (計算値) H; 6.10 (6.24), C; 72.09 (72.34), N; 9.11 (9.37)%

-34-

PMR スペクトル (CDCl₃) δ (ppm) -2.64 (一重線, 2H, ピロール NH), -0.137, 0.090, 0.097, 0.149 (各々一重線, 36H, ピバロイル -CH₃), 1.750 (一重線, 3H, -CH₃), 6.42 (二重線, 2H, -CH₂-), 7.22~9.47 (多重線, 31H, フェニル環, ポルフィリン環水素, -CONH-).

CMR スペクトル (CDCl₃) δ (ppm) 26.36, 26.54 (-CH₃), 38.22, 38.63, 38.95 (-C(CH₃)₃, -CH₃), 114.66~151.65 (フェニル環, ポルフィリン環炭素), 175.62, 175.80, 176.07, 177.16 (-CONH-).

実施例 7.

Cu(II)-PFP(CH₂OH) 1.01 g (0.916 mmol) をジクロロメタン 50 ml に溶解し、メタンスルホニルクロリド 3.54 ml (45.8 mmol), ピリジン 4.45 ml (55.0 mmol) を添加した。室温で 30 分反応した後メタノール 25 ml を加えて 10 分間攪拌した。水洗・乾燥・減圧濃縮後、クロロホルム/メタノール (5/1 (v/v)) を溶媒としたシリカゲ

-35-

(49.5 mmol) を添加した。室温で 16 時間反応した後、25 ml のメタノールを加え 5 分間攪拌した。水洗・乾燥後クロロホルム/メタノール (7/1 (v/v)) 溶媒を用いたシリカゲルカラム (5 cmφ×30 cm) で精製し、クロロホルム-石油エーテルから再結晶すると 2-メタンスルホニルオキシメチルピケットフェンスボルフィリン (2H-PFP(CH₂OSO₂CH₃)) が得られた。

収量 2.22 g (収率 97.4%), mp 188~190°C (分解)
TLC R_f=0.12 (シリカゲルプレート, クロロホルム/メタノール (9/1 (v/v)))
IR スペクトル (KBr) 1690 (νC=O, アミド), 1350, 1160 (νSO₂) cm⁻¹ 他, 1060 (νC-OH) cm⁻¹ 消失
可視スペクトル (CHCl₃) λ_{max} 419, 513, 544 (肩吸収), 588, 645 nm
元素分析 (C₆₆H₇₀N₈O₇ とし) 計算値 H; 6.09 (6.30) C; 70.50 (70.82), N; 9.98 (10.01)%
PMR スペクトル (CDCl₃) δ (ppm) -2.68 (一重線,

-37-

ルカラム (5.5 cmφ×15 cm) で精製することにより、メタンスルホニルオキシメチルピケットフェンスボルフィリンの銅二価錯体 (Cu(II)-PFP(CH₂OSO₂CH₃)) を得た。

収量 1.07 g (収率 98.9%), mp 185~188°C (分解)

TLC R_f=0.29 (シリカゲルプレート, クロロホルム/メタノール (5/1 (v/v)))

IR スペクトル (KBr) 1690 (νC=O, アミド), 1345, 1160 (νSO₂) cm⁻¹ 他, 1040 (νC-OH) cm⁻¹ 消失。

可視スペクトル (CHCl₃) λ_{max} 412, 535, 571 (肩吸収) nm

元素分析 (C₆₆H₆₈N₈O₇Cu₁ とし)

実測値 (計算値) H; 5.51 (5.80), C; 67.00 (67.13), N; 9.27 (9.49)%

実施例 8.

2H-PFP(CH₂OH) 2.12 g (2.04 mmol) をジクロロメタン 50 ml に溶解し、メタンスルホニルクロリド 3.51 ml (40.8 mmol), ピリジン 4 ml

-36-

2H, ピロール N-H), -0.134, 0.078, 0.147, 0.169 (各々一重線, 36H, ピバロイル -CH₃), 3.43 (一重線, 3H, -OSO₂CH₃), 6.53 (二重線, 2H, -CH₂-), 7.19~9.67 (多重線, 27H, フェニル環, ポルフィリン環水素, -CONH-).

実施例 9.

2H-PFP(CH₂OH) 60 mg (0.058 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、臭化チオニル 0.09 ml (0.116 mmol) とトリエチルアミン 0.2 ml (0.140 mmol) を添加した。室温、暗所で 2 日間反応した後、水洗・乾燥し、次にクロロホルム/メタノール (20/1 (v/v)) 溶媒を用いたシリカゲルカラム (2.3 cmφ×15 cm) で精製することにより、2-プロモメチルピケットフェンスボルフィリン (2H-PFP(CH₂Br)) を得た。

収量 35.0 mg (収率 54.2%)

TLC R_f=0.81 (シリカゲルプレート, クロロホルム/メタノール (9/1 (v/v)))

IR スペクトル (KBr) 1690 (νC=O, アミド) cm⁻¹

-38-

他。1060 ($\nu_{\text{C-OH}}$) cm^{-1} 消失

可視スペクトル (CHCl_3) λ_{max} 421, 514, 545 (肩吸収), 587, 645 nm

元素分析 ($\text{C}_{65}\text{H}_{67}\text{N}_8\text{O}_4\text{Br}_1$ として)

実測値 (計算値) H; 6.11 (6.12), C; 70.41 (70.70), N 10.00 (10.15) %

PMR スペクトル (CDCl_3) δ (ppm) -2.58 (一重線, 2H, ピロール NH), 0.00, 0.05, 0.093 (各々一重線, 36H, $-\text{CH}_3$), 1.64 (一重線, 2H, $-\text{CH}_2\text{Br}$), 7.12~8.79 (多重線, 27H, フェニル環, ポルフィリン環水素, $-\text{CONH}-$)。

実施例 10.

2H-PFP($\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$) 2.1 g (1.88 mmol) をアセトン 30 ml に溶かし、2-メチル-2-プロパノール 150 ml を追加する。アジ化ナトリウム 1.22 g (1.88 mmol) 添加後、3時間沸点環流する。溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルムで抽出した後水洗をおこなう。減圧乾固後残渣をクロロホルム-メタノールから再結晶することにより、2-アジドメチルピケットフェンスポルフィリン

-39-

リン (2H-PFP(CH_2N_3)) を得る。

収量 1.50 g (75.0 %)

TLC R_f = 0.83 (シリカゲルプレート, クロロホルム/メタノール (18/1 (V/V)))

IR スペクトル (KBr) 2100 (ν_{N_3}), 1690 ($\nu_{\text{C=O}}$, アミド) cm^{-1} 他

可視スペクトル (CHCl_3) λ_{max}

FDMS 1065 (M^+)

元素分析 ($\text{C}_{65}\text{H}_{67}\text{N}_{11}\text{O}_4$ として)

実測値 (計算値) H; 6.14 (6.33), C; 72.98 (73.22), N; 14.44 (14.45) %

PMR スペクトル (CDCl_3) δ (ppm): -2.62 (一重線, 2H, ピロール N-H), 0.061, 0.080, 0.085 (各々一重線, 36H, $-\text{CH}_3$), 4.64 (二重線, 2H, $-\text{CH}_2\text{N}_3$), 7.14~8.86 (多重線, 27H, フェニル環, ポルフィリン環水素, $-\text{CONH}-$)

CMR スペクトル (CDCl_3) δ (ppm): 26.42 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 38.89 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 49.79 ($-\text{CH}_2\text{N}_3$), 114.37~147.11 (フェニル環, ポルフィリン環炭素), 175.48, 175.60 ($-\text{CONH}-$)。

-40-

実施例 11.

$\text{Cu(II)-PFP}(\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3)$ 1.03 g (0.872 mmol) を DMF 20 ml に溶解し、アジ化ナトリウム 1.13 g (1.74 mmol) を加えて 50°C で 15 時間反応させた。得られた反応物に対して実施例 10. で述べたと全く同じ操作をおこなった後、アセトン-メタノールから再結晶する方法により、2-アジドメチルピケットフェンスポルフィリンの銅二価錯体 ($\text{Cu(II)-PFP}(\text{CH}_2\text{N}_3)$) を得た。

収量 230 mg (収率 23.4 %), mp 252~254°C

TLC R_f = 0.58 (シリカゲルプレート, ベンゼン/エーテル (1/1 (V/V)))

IR スペクトル (KBr) 2100 (ν_{N_3}), 1695 ($\nu_{\text{C=O}}$, アミド) cm^{-1} 他。

可視スペクトル (CHCl_3) λ_{max} 411, 534, 567 (肩吸収) nm

FDMS スペクトル m/e 1126 (M^+)

元素分析 ($\text{C}_{65}\text{H}_{65}\text{N}_{11}\text{O}_4\text{Cu}_1$ として)

実測値 (計算値) H; 5.67 (5.81), C; 68.95 (69.22), N; 13.51 (13.66) %

-41-

実施例 12.

$\text{Cu(II)-PFP}(\text{CH}_2\text{N}_3)$ 203 mg (0.180 mmol) をグリム 15 ml に溶解した。窒素気流下、トリフェニルホスフィン 150 mg (0.57 mmol) を加えて 2 時間反応した後、濃アンモニア水 0.5 ml (7.5 mmol) を滴下し、続いて室温で 40 時間反応させた。溶媒を減圧留去した後、クロロホルム/メタノール (20/1 (V/V)) 溶媒を用いたシリカゲルカラム (3.0 cm ϕ \times 25 cm) を用いて精製することにより、2-アミノメチルピケットフェンスポルフィリンの銅二価錯体 ($\text{Cu(II)-PFP}(\text{CH}_2\text{NH}_2)$) を得た。

収量 132 mg (66.6 %)

TLC R_f = 0.25 (シリカゲルプレート, クロロホルム/メタノール (20/1 (V/V)))

IR スペクトル (KBr) 3500~3300 (ν_{NH_2}), 3430 (ν_{NH} , アミド), 1690 ($\nu_{\text{C=O}}$, アミド) cm^{-1} 他, 2100 (ν_{N_3}) cm^{-1} 消失。

可視スペクトル (CHCl_3) λ_{max} 410, 533, 567 (肩吸収) nm

-42-

FDMS スペクトル m/e 1101 ($M+1$)⁺

元素分析 ($C_{45}H_{47}N_9O_4Cu_1$ として)

実測値 (計算値) H; 6.00 (6.13), C; 70.69 (70.86), N; 11.27 (11.44) %

実施例 13.

2H-PFP(CH_2N_3) 210mg (0.197 mmol) をグリム 15 ml に溶解し、窒素気流中でトリフェニルホスフィン 160mg (0.61 mmol) を加えて後、室温で1時間反応させた。次に濃アンモニア水 0.5 ml (7.5 mmol) を滴下し、室温で16時間反応させた。実施例 12. で述べたと全く同様に精製することにより、2-アミノメチルピケットフェンスボルフィリン (2H-PFP(CH_2NH_2)) が得られた。

収量 70mg (収率 34 %)

TLC R_f = 0.41 (シリカゲルプレート, クロロホルム/メタノール (10/1 (v/v)))

IR スペクトル (KBr) 3500~3300 (ν_{NH_2}), 3440 (ν_{NH} , アミド), 1690 ($\nu_{C=O}$, アミド) cm^{-1} 他、2110 cm^{-1} (ν_{N_3}) cm^{-1} 消失。

-43-

リン (2H-PFP(CH_2OCOC)) が塩酸塩の形で定量的に得られた。

TLC R_f = 0.68 (シリカゲルプレート, ペンゼン/エーテル/アセトン (5/5/1 (v/v/v))),

2H-PFP(CH_2OH) は同条件で R_f = 0.44

FDMS m/e 1120 (M^+)

実施例 15.

実施例 14. で得た 2H-PFP(CH_2OCOC) 110mg (0.10 mmol) をジクロロメタン 20 ml に溶解し、1-(3-アミノプロピル) イミダゾール 125mg (1 mmol)、トリエチルアミン 0.14 ml (1 mmol) を加えて室温で16時間反応させた。溶媒を減圧留去後水洗、乾燥し、クロロホルム/メタノール (10/1 (v/v)) 溶媒を用いたシリカゲルカラム (2cmφ×20cm) で精製することにより、2H-PFP($CH_2OCONH(CH_2)_3N$) が得られた。

収量 75mg (収率 59.5 %)

TLC R_f = 0.39 (シリカゲルプレート, クロロホルム/メタノール (10/1 (v/v)))

IR スペクトル (KBr) 1720 ($\nu_{C=O}$, ウレタン),

-45-

可視スペクトル ($CHCl_3$) λ_{max} 418, 512, 544 (肩吸収), 586, 643 nm

FDMS スペクトル m/e 1040 ($M+1$)⁺

元素分析 ($C_{45}H_{49}N_9O_4$ として)

実測値 (計算値) H; 6.66 (6.69), C; 74.87 (75.05), N; 12.04 (12.12) %

PMR スペクトル ($CDCl_3$) -2.61 (一重線, 2H, ピロール N-H), 0.083, 0.073, 0.053, 0.041, 0.036 (各々一重線, 36H, $-CH_3$), 1.92 (幅広線, 2H, $-NH_2$), 4.16 (一重線, 2H, $-CH_2-$), 7.19~8.82 (多重線, 27H, フェニル環, ボルフィリン環水素, $-CONH-$)。

実施例 14.

2H-PFP(CH_2OH) 104mg (0.10 mmol) をジクロロメタン 20 ml に溶解して 0°C に冷却した。ホスゲン 1.0 mmol を含む四塩化炭素溶液 0.23 ml を加えた後、1時間反応させた。室温に戻してさらに1時間反応した後、溶媒及び過剰のホスゲンを減圧留去して乾燥すると、2-クロロカルボニルオキシメチルピケットフェンスボルフィ

-44-

1690 ($\nu_{C=O}$, アミド) cm^{-1} 他

可視スペクトル ($CHCl_3$) λ_{max} 418, 512, 544 (肩吸収), 585, 640 nm

元素分析 ($C_{72}H_{77}N_{11}O_6$ として)

実測値 (計算値) H; 6.37 (6.51), C; 72.23 (72.52), N; 12.78 (12.92) %

PMR スペクトル ($CDCl_3$) δ (ppm) -2.60 (一重線, 2H, ピロール N-H), 0.007, 0.051, 0.075, 0.117 (各々一重線, 36H, $-CH_3$), 2.03 (五重線, 2H, $OCONHCH_2CH_2CH_2$), 3.19 (四重線, 2H, $OCONHCH_2CH_2CH_2$), 4.09 (三重線, 2H, $OCONHCH_2CH_2CH_2$), 5.04 (二重線, H, $-CH_2OCONH$), 5.73 (多重線, 2H, CH_2OCONH), 7.03~8.83 (多重線, 30H, フェニル環, ボルフィリン環, 及びイミダゾール環水素, $-CONH-$)。

CMR スペクトル ($CDCl_3$) δ (ppm) 26.45 ($-CH_3$), 31.43, 37.78, 44.21 ($CH_2CH_2CH_2$), 38.89 ($-C(CH_3)_3$), 61.32 (CH_2OCONH), 114.37~151.22 (フェニル環, ボルフィリン環, 及びイ

-46-

ミダゾール環炭素), 156.37 (-CONH-),
175.46, 175.72, 176.16 (-CONH-).

実施例 16.

2H-PFP(CH₂OCONH(CH₂)₃N₃) 3.8 mg (0.032 mmol) を THF 10 ml に溶解して窒素気流中、沸点環流下に FeBr₂·4H₂O 9.21 mg (0.32 mmol) とピリジン 0.026 ml (0.32 mmol) を加えた。2.5 時間同温度で反応した後、減圧乾固し、クロロホルム/メタノール (10/1 (v/v)) を溶媒としたシリカゲルカラム (2 cm φ × 20 cm) で精製する方法で鉄三価イオンが対イオン Br⁻ をもって導入された形の錯体 Fe(III)·Br⁻-PFP(CH₂OCONH(CH₂)₃N₃) を得た。

収量 3.0 mg (収率 71.0%)

TLC R_f = 0.27 (シリカゲルプレート, クロロホルム/メタノール (10/1 (v/v)))

IR スペクトル (KBr) 1725 (νC=O, ウレタン), 1690 (νC=O, アミド) cm⁻¹ 他

可視スペクトル (CHCl₃) λ_{max} 417, 505, 575, 640, 657 (肩吸収) nm

-47-

$\text{H}-\text{C}=\text{C}^{\text{H}}-\text{CO}_2\text{CH}_3$) cm⁻¹ 他。

可視スペクトル (CHCl₃) λ_{max} 422, 542, 581 nm

FDMS スペクトル m/e 1156 (M⁺)

元素分析 (C₆₈H₆₈N₈O₆Cu₁ として)

実測値 (計算値) H; 5.78 (5.92), C; 70.33 (70.60), N; 9.60 (9.69) %

(2) シス - Cu(II)-PFP(CH=CH-CO₂CH₃)

収量 9.3 mg (収率 10.1%)

TLC R_f = 0.47 (シリカゲルプレート, ベンゼン/エーテル (4/5 (v/v)))

IR スペクトル (KBr) 1720 (νC=O, エステル), 1690 (νC=O, アミド), 1630 (νC=C,

$\text{H}-\text{C}=\text{C}^{\text{H}}-\text{CO}_2\text{CH}_3$) cm⁻¹ 他。

可視スペクトル (CHCl₃) λ_{max} 416, 538, 574 nm

FDMS スペクトル m/e 1156 (M⁺)

元素分析 (C₆₈H₆₈N₈O₆Cu₁ として)

実測値 (計算値) H; 5.85 (5.92), C; 70.39 (70.60), N; 9.55 (9.69) %

-49-

元素分析 (C₇₂H₇₅N₁₁O₆Fe₁Br₁ として)

実測値 (計算値) H; 5.60 (5.70), C; 64.80 (65.21), N; 11.38 (11.62) %

実施例 17, 18

Cu(II)-PFP(CHO) 8.8 mg (0.08 mmol) をトルエン 25 ml に溶解し、 $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3$ (mp 162 ~ 163 °C) 4.00 mg (1.2 mmol) を添加後 20 時間沸点環流した。反応後 10 % - クエン酸水溶液、水、5 % - 炭酸ナトリウム水溶液、水の順で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、次に減圧乾固した。残渣をベンゼン/エーテル (1/1 (v/v)) を溶媒としたシリカゲルカラム (2 cm φ × 20 cm) を用いて精製することにより、シス、およびトランス体の Cu(II)-PFP(CH=CH-CO₂CH₃) を得た。

(1) トランス - Cu(II)-PFP(CH=CH-CO₂CH₃)

収量 5.4.0 mg (収率 58.4%)

TLC R_f = 0.33 (シリカゲルプレート, ベンゼン/エーテル (4/5 (v/v)))

IR スペクトル (KBr) 1725 (νC=O, エステル), 1690 (νC=O, アミド), 1625 (νC=C,

-48-

実施例 19.

トランス - Cu(II)-PFP(CH=CH-CO₂CH₃) 5.4 mg (0.047 mmol) を THF 20 ml に溶解した。10 % - 活性炭担持パラジウム 100 mg を添加して、水素気流下常温常圧で接触還元反応を 6 時間おこなった後、触媒を除去、次いで溶媒を減圧留去した。残渣を、ベンゼン/エーテル (1/1 (v/v)) に溶媒を用いたシリカゲルカラム (2.8 cm φ × 40 cm) で精製することにより、2 - (2 - メトキシカルボニル) エチルピクェットフェンスボルフイリンの銅二価錯体 (Cu(II)-PFP((CH₂)₂CO₂CH₃)) が得られた。

収量 3.5.5 mg (収率 65.6%)

TLC R_f = 0.50 (シリカゲルプレート, ベンゼン/エーテル (1/1 (v/v)))

IR スペクトル (KBr) 1730 (νC=O, エステル), 1690 (νC=O, アミド) cm⁻¹ 他、1625 (νC=C, $\text{H}-\text{C}=\text{C}^{\text{H}}-\text{CO}_2\text{CH}_3$) cm⁻¹ 消失。

可視スペクトル (CHCl₃) λ_{max} 415, 538, 572 (肩吸収), 622 nm

-50-

FDMS スペクトル m/e 1158 (M^+)

元素分析 ($C_{68}H_{70}N_8O_6Cu_1$ として)

実測値 (計算値) H; 5.89 (6.09), C; 70.20 (70.48), N; 9.44 (9.67) %

実施例 20.

$Cu(II)$ -PFP($(CH_2)_2CO_2CH_3$) 2.0 mg (0.017 mmol) を濃硫酸 2 ml に溶解し、室温で 2 時間反応させた。次に氷/ジクロロメタン 50 g/50 ml に注入し、10 % 炭酸ナトリウムを滴下して中和した。有機層を分離し、水洗、乾燥後減圧旋回し、残渣をベンゼン/エーテル (1/1 (v/v)) を用いたシリカゲルカラム (2 cm ϕ \times 20 cm) で精製することにより、2-(2-メトキシカルボニル)エチルピクェットフェンスボルフィリン (2H-PFP($(CH_2)_2CO_2CH_3$)) を得た。

収量 1.35 mg (収率 7.14 %)

TLC R_f = 0.50 (シリカゲルプレート, ベンゼン/エーテル (1/1 (v/v)))

IR スペクトル (KBr) 1740 ($\nu_{C=O}$, エステル), 1690 ($\nu_{C=O}$, アミド) cm^{-1} 他。

-51-

を用いたシリカゲルカラム (2 cm ϕ \times 20 cm) を用いて精製することにより、2-カルボキシエチルピクェットフェンスボルフィリン (2H-PFP($(CH_2)_2COOH$)) を得た。

収量 1.50 mg (収率 67.5 %)

TLC R_f = 0.24 (シリカゲルプレート, クロロホルム/メタノール (20/1 (v/v)))

IR スペクトル (KBr) 1720 ($\nu_{C=O}$, カルボン酸), 1690 ($\nu_{C=O}$, アミド) cm^{-1} , 1740 ($\nu_{C=O}$, エステル) 消失。

可視スペクトル ($CHCl_3$) λ_{max} 418, 512, 545 (肩吸収), 588, 643 nm。

FDMS スペクトル m/e 1082 (M^+)

元素分析 ($C_{67}H_{70}N_8O_6$ として)

実測値 (計算値) H; 6.47 (6.51), C; 74.04 (74.28), N; 10.29 (10.34) %

PMR スペクトル ($CDCl_3$) δ (ppm) -2.61 (一重線, 2H, ピロール N-H); 0.09 ~ 0.28 (多重線, 36H, $-CH_3$), 2.85 (三重線, 2H, $-CH_2CH_2-$), 3.21 (三重線, 2H, $-CH_2CH_2-$), 7.02 ~ 8.85 (多

-53-

可視スペクトル ($CHCl_3$) λ_{max} 418, 512, 545 (肩吸収), 587, 643 nm

FDMS スペクトル m/e 1096 (M^+)

元素分析 ($C_{68}H_{72}N_8O_6$ として)

実測値 (計算値) H; 6.46 (6.61), C; 74.21 (74.43), N; 9.98 (10.21) %

PMR スペクトル ($CDCl_3$) δ (ppm) -2.60 (一重線, 2H, ピロール N-H), 0.09 ~ 0.29 (多重線, 36H, $-CH_3$), 2.88 (三重線, 2H, $-CH_2CH_2-$), 3.25 (三重線, 2H, $-CH_2CH_2-$), 3.63 (一重線, 3H, $-COOCH_3$), 7.04 ~ 8.84 (多重線, 27H, フェニル環, ボルフィリン環水素, $-CONH-$)。

実施例 21.

2H-PFP($(CH_2)_2CO_2CH_3$) 2.25 mg (0.02 mmol) をメタノール 10 ml に溶解し、水酸化ナトリウム 8 mg (0.2 mmol) を含む水溶液 0.2 ml を加えた。室温で 20 時間反応後酢酸 0.02 ml を添加して酸性溶液とした。溶媒を減圧留去後クロロホルム抽出し、水洗、乾燥の後減圧濃縮した。残渣をクロロホルム/メタノール (12/1 (v/v)) 溶媒

-52-

重線, 27H, フェニル環, ボルフィリン環水素, $-CONH-$)。

実施例 22.

$Cu(II)$ -PFP($(CH_2)_2CO_2CH_3$) 2.32 mg (0.02 mmol) を実施例 21 の方法に従って加水分解することにより、2-カルボキシエチルピクェットフェンスボルフィリンの銅二価錯体 ($Cu(II)$ -PFP($(CH_2)_2COOH$)) が得られた。

収量 1.67 mg (収率 72.9 %)

TLC R_f = 0.25 (シリカゲルプレート, クロロホルム/メタノール (20/1 (v/v)))

IR スペクトル (KBr) 1710 ($\nu_{C=O}$, カルボン酸), 1690 ($\nu_{C=O}$, アミド) cm^{-1} 他, 1730 ($\nu_{C=O}$, エステル) cm^{-1} 消失。

可視スペクトル ($CHCl_3$) λ_{max} 415, 537, 573 (肩吸収), 622 nm。

FDMS スペクトル m/e 1143 (M^+)

元素分析 ($C_{67}H_{68}N_8O_6Cu_1$ として)

実測値 (計算値) H; 5.84 (5.99), C; 70.00 (70.29), N; 9.54 (9.79) %

-54-

実施例 23.

Cu(II)-PFP((CH₂)₂COOH) 15 mg (0.013 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解して塩化チオニル 0.05 ml (0.69 mmol) を加えた。2 時間沸点還流後減圧乾固した。ジクロロメタン 10 ml に再溶解後氷冷し、0 ~ 5 °C の溶液とした。1-(5-アミノペンチル)-2-メチルイミダゾール・2 塩酸塩 (mp 142 ~ 143 °C; 合成法については、例えば E. Tsuchida 他, Bull. Chem. Soc. Jpn., 55, 1890 (1982). に詳述されている) 3.2 mg (0.013 mmol) を常法に従って脱塩酸し、トリエチルアミン 0.01 ml (0.072 ml) を含むジクロロメタン 5 ml に溶解した。これを先の溶液中に滴下し、0 ~ 5 °C で 1 時間反応した後室温に戻し一夜放置した。同量の水で 2 回洗浄後、乾燥、減圧濃縮した。残渣をクロロホルム/メタノール (10/1 (v/v)) 溶媒を用いたシリカゲルカラム (2 cm φ × 20 cm) で精製することにより、Cu(II)-PFP((CH₂)₂CONH(CH₂)₅N(CH₃)) が得られた。

-55-

ホルム/メタノール (10/1 (v/v))

IR スペクトル (KBr) 1690, 1665 (νC=O, アミド) cm⁻¹ 他可視スペクトル (CHCl₃) λ_{max} 416, 508, 576, 640, 674 (肩吸収) nmFDMS m/e. 1285 ((M+1)⁺)元素分析 (C₇H₈N₃O₅FeBr₁ として)

実測値 (計算値) H; 5.97 (6.12), C; 66.54 (66.81), N; 11.02 (11.28) %

実施例 24.

実施例 16 で調製された Fe(III)·Br⁻-PFP(CH₂OCONH(CH₂)₅N(CH₃)) をベンゼン (市販一級品を、

水素化カルシウム上で常圧蒸留後モレキュラーシーブス、4 Å 1/16 を加え保存したもの) に溶解して 5 × 10⁻⁵ モル濃度溶液 (4 ml) を調製した。これに水素気流下、10 % - 活性炭担持パラジウム (触媒) 1 mg 添加し、室温で 10 分間反応させた。次に同昇阻気のもとで触媒を除去すると、Fe(II)-PFP(CH₂OCONH(CH₂)₅N(CH₃)) がベン

-57-

収量 12.0 mg (70.8 %)

TLC R_f = 0.27 (シリカゲルプレート, クロロホルム/メタノール (10/1 (v/v)))IR スペクトル (KBr) 1690, 1665 (νC=O, アミド) cm⁻¹ 他, 1710 (νC=O, カルボン酸) cm⁻¹ 消失。可視スペクトル (CHCl₃) λ_{max} 415, 537, 572 (肩吸収), 620 nm元素分析 (C₇H₈N₃O₅Cu₁ として)

実測値 (計算値) H; 6.21 (6.46), C; 70.28 (70.54), N; 11.69 (11.90) %

実施例 24.

Cu(II)-PFP((CH₂)₂CONH(CH₂)₅N(CH₃)) 9 mg (0.007 mmol) を実施例 2 で示したと全く同様に脱銅イオン化をおこなった後、実施例 16 に従って、鉄イオン導入すると、全く同様に、鉄 III 価錯体 Fe(III)·Br⁻-PFP((CH₂)₂CONH(CH₂)₅N(CH₃)) が得られた。

収量 7.1 mg (収率 74.2 %)

TLC R_f = 0.24 (シリカゲルプレート, クロロ

-56-

ホルム/メタノール (10/1 (v/v)) を用いた。ベンゼン溶液として得られた (0-帯 λ_{max} 539 nm)。輔塩基が配位した鉄 II 価錯体であるその他の証拠として、得られた溶液に 30 秒間 1 気圧酸素を通気したところ、ピケットフェンスポルフィリン鉄二価錯体と N-アルキルイミダゾールで構成される錯体の酸素ガス吸着状態に特徴的な 0 帯 λ_{max} 545 nm を示し、続いて 2 分間の酸素ガス通気によって元の吸収位置 (0 帯 λ_{max} 540 nm) に戻ること、すなわち室温で酸素分子を可逆的に吸脱着し得る活性物質であることが挙げられる。この場合の鉄-酸素分子間の結合はすこぶる安定 (半寿命 5 時間) であり、同条件下、ピケットフェンスポルフィリンの鉄二価錯体と N-エチルイミダゾールで構成される錯体の酸素化錯体の半寿命が 3 時間であったことから証明される。

出願人代理人 弁理士 鈴江 武彦

-58-